Med 1962 Hamburg, 1962 THESIS

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Carl Krauspe

Der Einfluß einer langdauernden kombinierten Thyroxin-Cortisol-Medikation auf den Ablauf der experimentellen Rattenpneumocystose

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

DOKTORS DER MEDIZIN

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

ILSE JOCHSTÄDT

aus Gleiwitz

Hamburg 1962

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Carl Krauspe

Der Einfluß einer langdauernden kombinierten Thyroxin-Cortisol-Medikation auf den Ablauf der experimentellen Rattenpneumocystose

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

DOKTORS DER MEDIZIN

der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

ILSE JOCHSTÄDT

aus Gleiwitz

Hamburg 1962

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hambur
am: 7. 2. 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universi
Hamburg

Dekan: Professor Dr. G. Malorny
Referent: Priv.Doz. Dr. Pließ
Korreferent: Prof. Dr. Krauspe

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	4
Fragestellung	6
Material und Methodik	6
Ergebnisse	8
Diskussion	12
Zusammenfassung	14
Literaturverzeichnis	15
Nachwort	20
Lebenslauf	21

I. Einleitung

Mit langdauernder Cortisonmedikation lassen sich bei der Ratte zahlreiche, auffällige Organveränderungen erzielen. TRODE berichtet in seiner Arbeit von einer ausgeprägten Hyperämie aller Organe, besonders der Leber und Niere, ebenso von einer massiven Bakterienbesiedlung, so daß die Tiere an allgemeiner Sepsis zugrunde gehen.

Besonders auffällig sind jedoch die Veränderungen in den Lungen. Neben unspezifischen Pneumonien und Bronchitiden findet man einen Befall der Lungen mit Pneumocystis carinii. Dieser Befund nach Cortison-Medikation wurde zum erstenmal von WELLER im Jahre 1955 beschrieben und von ihm als Aktivierung einer latenten Pneumocystisinfektion der Ratte durch Resistenzverlust gedeutet.

Pneumocystis carinii wird als Erreger der interstitiellen plasmazellulären Säuglingspneumonie angesehen. Zahlreiche Untersuchungen auf dem Gebiete der Lichtmikroskopie (VANEK und JÍROVEC, BRUNS, PLIESS), der Histochemie (BRUNS und BÖTTGER, PLIESS und SUHR, OPFERKUCH) und der Elektronenmikroskopie (WESSEL und RICKEN, PLIESS und SEIFERT) sichern diese Ätiologie.

Nach der Auffassung von PLIESS handelt es sich bei Pneumocystis carinii um einen zur Fettspaltung befähigten, einzelligen, höherorganisierten Mikroorganismus, der eine Zellmembran, einen relativ großen Kern mit einem Nukleolus besitzt und im Cytoplasma deutlich Mitochondrienstrukturen, Vakuolen und ein spärlich entwickeltes endoplasmatisches Retikulum enthält. Man findet einen Gehalt an neutralen Mukopolysacchariden und eine Aktivität an Cytochrom-c-Oxydase (in den Mitochondrien) und an Lipase (im Cytoplasma). Auch Succinodehydraseaktivität wurde an den Cystenkörperchen nachgewiesen (PLIESS und SUHR).

Pneumocystis carinii zeigt einen Strukturwandel von dünnwandigen Formen mit einem Kern zu dickwandigen Formen, die 4 bis 8 Cystenkörperchen ausbilden. Während dieser Entwicklungs-

phase erweisen sich die Cysten vorübergehend als grampositiv. Elektronenmikroskopisch stellt sich der Entwicklungsgang wie folgt dar (SEIFERT und PLIESS): In den dickwandigen Pneumocysten formen sich Cystenkörperchen allmählich zu dünnwandigen Miniaturcysten um. Danach zerreißt die dickwandige Kapsel und entleert 4 bis 8 dünnwandige Pneumocysten.

Bei Pneumocystis carinii des Menschen stehen noch manche Fragen offen, da dieser Mikroorganismus, besonders elektronenmikroskopisch (SEIFERT), noch nicht ausreichend erforscht ist. Die Identität des Erregers der Pneumocystose des Menschen und des Erregers der Rattenpneumocystose, die vom Erstbeschreiber CHAGAS (1909) und auch von JÍROVEC angenommen wurde, ist noch nicht bewiesen. GOETZ zeigte Antigenunterschiede dieser beiden Erreger auf, und PLIESS und TRODE konnten auch lichtmikroskopische und färberische Unterschiede nachweisen.

Trotz gewisser Differenzen sind die Erreger der Menschen- und Rattenpneumocystose soweit analog, daß die experimentelle Rattenpneumocystose durch langdauernde Cortisonmedikation (kombiniert mit Supracillin zur Vermeidung der Sepsis) als Modellversuch der interstitiellen plasmazellulären Säuglingspneumonie gilt.

Diese Erkrankung ist klinisch gut bekannt. Sie wurde bereits von AMMICH (1938) sowie von BENECKE (1939) und neuerdings von SCHÄFER und PLIESS beschrieben.

Die experimentelle Pneumocystose läßt sich auch bei anderen Tieren, z.B. beim Meerschweinchen und Kaninchen erzeugen, und zwar durch Kaliummangel, Vitamin-C-Mangel, Röntgentiefenbestrahlung oder langdauernde Vigantolmedikation (PLIESS und DÜKER). HEISE konnte nachweisen, daß eine an die langdauernde Cortisol-Behandlung anschließende Thyroxin-Medikation die experimentelle Rattenpneumocystose begünstigt bzw. verschlimmert.

Fragestellung

Es ergab sich daher die Frage, ob und in welcher Weise eine langdauernde kombinierte Thyroxin-Cortisol-Medikation den Ablauf der experimentellen Rattenpneumocystose beeinflußt.

In gleicher Weise sollen auch die Organbefunde Berücksichtigung finden.

II. Material und Methodik

45 Versuchstiere, drei Wochen alte, meist weibliche Laboratoriumsratten, erhielten während der 50 Versuchstage folgende Medikation:

Gruppe T	(10 Tiere)	-	Thyroxin/ tgl.
Gruppe TVi	(10 Tiere)	-	Thyroxin/ tgl. Vitamin A u. B/ wöchl.
Gruppe TC	(12 Tiere)	-	Thyroxin) Hydrocortison) tgl. Supracillin)
Gruppe TCVi	(12 Tiere)	-	wie Gruppe TVi + Hydrocortison) Supracillin) tgl.

Dosierung:

Thyroxin: beginnend mit 10 γ/Tag/Tier
vom 36. Tag ab bei Gruppe T u. TVi erhöht auf 15 γ/Tag/Tier

Jedes Tier der Gruppe TC und TCVi erhielt eine Gesamtmenge von 500 γ,

während die Gesamtmenge bei den Gruppen T und TVi während der Dauer des Versuches 575 γ Thyroxin betrug.

Hydrocortison:
beginnend mit 2 mg/100 g Tier/Tag
am 14. Versuchstag
erhöht auf 4 mg/100 g Tier/Tag.
Die gespritzte Menge bezieht sich auf Durchschnittsgewichte.

Die Gesamtmenge beim einzelnen Tier an Hydrocortison betrug 87 mg.

Supracillin: Jedes Tier erhielt 10.000 I.E./Tag/100 g Tier
Die gespritzte Menge bezieht sich auf Durchschnittsgewichte.

Während der Versuchsdauer ist das eine Gesamtmenge von 250.000 I.E./Tier

Polybion: Die wöchentliche Gabe von 0,4 ml summiert sich zu einer Gesamtdosierung von 2,8 ml pro Tier

Vogan-Aquat: während der Versuchsdauer erhalten die Tiere in wöchentlichen Gaben von 0,5 ml eine Gesamtmenge von 3,5 ml.

Thyroxin, Hydrocortison (Cortisol), Supracillin und Polybion wurde den Tieren intramusculär injiziert, während sie Vogan-Aquat per Schlundsonde erhielten.

Die Tiere wurden mit Weißbrot und Wasser ernährt und bekamen zweimal in der Woche zusätzlich Milch.

Das Durchschnittsgewicht der Ratten betrug zu Versuchsbeginn ungefähr 40 g.

12 Tiere, vorzugsweise aus den Gruppen TC und TCVi, starben in der 2. Hälfte der Versuchszeit an unspezifischen Infekten.

Die überlebenden Tiere wurden am 50. Tag durch Herzpunktion und Dekapitation getötet.

Es wurden folgende histologische Untersuchungen an Paraffinschnitten durchgeführt:

Lungen: Hämatoxylin-Eosin, McManus, Gridley, Gram.

Leber: Glykogen und Hämatoxylin-Eosin.

Milz, Niere, Herz, Darm, innersekretorische Drüsen (Schilddrüse, Epithelkörperchen, Nebenniere, Pankreas, Hypophyse, Ovar), Skelettsystem (Tibia, Sternum, Wirbelsäule):

Hämatoxylin-Eosin.

III. Ergebnisse

a) Allgemeinverhalten der Tiere

Während die Tiere der Gruppe T und TVi zwar in ihrem Wachstum zurückgeblieben sind, sonst aber zu Versuchsende ein normales Aussehen und ein lebhaftes Verhalten zeigen, sind die Cortisol-Tiere abgemagert, geschwächt und bewegungsarm. Sie sind von hochgradiger Räude befallen. Ihr Fell hat eine schmutzig-graue Farbe und ist struppig. Der bläuliche aufgetriebene Leib fühlt sich weich an. Die Tiere leiden an Diarrhoe.

Das Durchschnittsgewicht beträgt bei der Tötung

bei	Gruppe T	115 g	Gruppe TC	50 g
	Gruppe TVi	120 g	Gruppe TCVi	65 g

b) Sektionsbefunde

Die Organe der T und TVi-Tiere zeigen keinen auffälligen makroskopischen Befund.
Die Lungen, die im allgemeinen etwas gebläht sind, weisen bei wenigen Tieren vereinzelte, stecknadelkopfgroße, graue und graurote Herde auf.
Dagegen sind bei den Tieren der Gruppen TC und TCVi die verhältnismäßig kleinen Lungen von meist multiplen, feinen, gelben, grauen oder grauroten Herden durchsetzt. Die Darmschlingen sind stark gebläht und zum Teil ödematös verändert. Leber und Milz sind sehr groß (Bei einer kleinen Anzahl von Tieren findet sich allerdings eine auffallend kleine Milz) und zeigen Hyperämie. Die Nieren haben eine braunrote Farbe, die Nebennieren sind sehr klein und grau.

c) Mikroskopische Befunde

1. Lungen

Die T-Tiere zeigen eine herdförmige Alveolarzellreaktion geringen Grades. Meist besteht nur eine Schwellung der Alveolarzellen, sehr selten Desquamation oder Ausbildung von sogenannten Schaumzellen. Einmal findet man ein Auftreten riesenzelliger Alveolarmakrophagen, die mit Eisenpigment beladen sind. Nicht selten sind die Alveolarzellreaktionen mit einer herdförmigen, interstitiell-pneumonischen Reaktion verbunden. Die Infiltrate bestehen überwiegend aus indifferenten Histiozyten, weniger aus Plasmazellen aller Reifungsgrade. Typische ausgereifte Plasmazellen sind kaum anzutreffen. Das Cytoplasma der Alveolarzellen, Schaumzellen und z.T. auch der unreifen Plasmazellen ergibt Polysaccharidreaktion. Besonders ausgeprägt sind interstitiell-pneumonische Infiltrate in den interlobulären Septen und peribronchial, auch ohne begleitende Alveolarzellreaktion.

Bei den TVi-Tieren sind die interstitiellen pneumonischen Veränderungen im allgemeinen noch deutlicher ausgeprägt als bei der Gruppe T. Schaumzellherde mit entzündlicher Reaktion der interalveolären Septen treten mehr zurück. Dafür finden sich bei einigen Tieren mehr diffuse, teils leukozytäre, teils desquamative Pneumoniebezirke mit mehr oder weniger starker interstitiell-pneumonischer Reaktion. In den Alveolen und den Bronchien dieser Abschnitte finden sich häufig Bronchialschleimmassen. Diese sind wohl die Ursache der pneumonischen Veränderungen. In den interstitiellen Infiltraten der interlobulären Septen sind häufiger reife Plasmazellen anzutreffen als in der Gruppe T.

Bei beiden Gruppen (T und TVi) fehlt die Pneumocystose völlig oder beschränkt sich auf den ganz sporadischen Nachweis wandständiger, grampositiver Zysten.

Es bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Befunden der Gruppen TC und TCVi. Auffällig ist das gehäufte Auftreten von "Schleimpneumonien". Die PAS-Färbung weist Schleimfäden in den Alveolen und Schleimmassen in den Bronchien nach. Man findet eine starke Alveolarzellschwellung und Schaumzellstrukturen. Ausgedehnte interstitielle histiozytär-plasmazelluläre Infiltrate sind im Sinne chronisch-pneumonischer Veränderungen zu deuten.

Die Pneumocystose ist dagegen bei den TC- und TCVi-Tieren deutlich ausgeprägt. Sie tritt bei denjenigen Tieren, die keine Vitamingaben bekommen haben, noch gehäufter auf. Auffällig ist das Überwiegen dickwandiger Pneumocysten, die besonders bei der Gramfärbung hervortreten. Die HE-Färbung nach McManus zeigt, daß die Pneumocystose im wesentlichen herdförmig auftritt. Polysaccharidhaltige Detritusmassen in den Alveolarräumen, durchsetzt von dickwandigen Pneumocysten, verweisen auf den vorangegangenen Zerfall dünnwandiger Zysten. Dickwandige Pneumocysten finden sich auch in reaktionsfreien Alveolarbezirken einzeln oder in kleinen Gruppen wandständig gelagert.

Bei beiden Gruppen sind Schaumzellherde und herdförmige Pneumocystenherde häufig mit einer histiozytär-plasmazellulären Infiltration der interalveolären Septen verbunden.

2. Extrapulmonale Befunde

Die HE-Färbung von L e b e r , M i l z , N i e r e , H e r z und D a r m zeigt bei den Tieren der Gruppen T und TVi keine auffälligen Ergebnisse.

Bei den TC und TCVi-Tieren fällt die M i l z durch hochgradigen Follikelschwund, sehr schmale Follikelscheiden, Hyperaemie der roten Pulpa und verminderte Erythropoese auf. L e b e r , N i e r e , H e r z und D a r m dieser Tiergruppe sind nicht pathologisch verändert.

Gleichsinnige Ergebnisse findet man an den inkretorischen Drüsen aller Gruppen:
Die S c h i l d d r ü s e ist im Sinne der Ruheschilddrüse verändert. Ihre kleinen Follikel haben eine flache Epithelauskleidung und enthalten eingedicktes Kolloid.
Die E p i t h e l k ö r p e r c h e n bestehen überwiegend aus Hauptzellen, zum Teil aus wasserklaren Zellelementen.
Das P a n k r e a s zeigt mäßig viel, mäßig große, zum Teil sprossende Inseln.
Der Vorderlappen der H y p o p h y s e besteht überwiegend aus chromophoben Zellen, die eine geringe Zell- und Kernschwellung aufweisen.
In den H o d e n hat eine geringe Spermiogenese begonnen.
Die O v a r i e n enthalten wenig Sekundärfollikel und ganz vereinzelt atretische Follikel. Zweimal findet man Cholesterinkristalle in einem alten Corpus luteum.
Die N e b e n n i e r e n fallen bei den TC und TCVi-Tieren durch eine sehr deutliche Atrophie auf. Alle Zonen sind stark verschmälert. Die Zone fasciculata erscheint ausgesprochen lipoidarm. Die Zone glomerulosa zeichnet sich durch Kernreichtum aus. Im Mark besteht mäßige bis starke Hyperaemie. Dagegen erscheint die Nebenniere der T und TVi-Tiere unauffällig.

Das S k e l e t t s y s t e m der T und TVi-Gruppe (untersucht wurden Tibia, Sternum und Wirbelsäule) zeigt eine deutliche vorzeitige Reifung. Man sieht breite Säulenknorpelzonen, überschießende Knochenanlagerungen, dichte und zahlreiche Bälkchen in der Spongiosa. Das Mark ist zellreich und hyperaemisch.
Auffällig beeinflußt erscheint die Knochenentwicklung bei den Tieren der Gruppen TC und TCVi. Man sieht eine weitgehende Rückbildung der Knorpelzellproliferationen. Die Aufschließung des Knorpels ist mangelhaft und irregulär. Die Knochenbildung in der provisorischen Verkalkungszone ist stark vermindert. Die Compakta erscheint verschmälert.

Die gesamte Blutbildung ist bei diesen beiden Tiergruppen stark eingeschränkt. Fast überall wird das rote Mark durch Fettmark ersetzt.

IV. Diskussion

Aus unseren Befunden geht hervor, daß eine Thyroxinbehandlung, kombiniert mit einer langdauernden Cortisolbehandlung, das Auftreten der experimentellen Rattenpneumocystose nicht verhindert. Das mikroskopische Bild der hier gefundenen Pneumocystose unterscheidet sich jedoch von den Befunden nach TRODE, DÜKER und HEISE dadurch, daß die Pneumocystose zwar gradmäßig geringer, jedoch in größeren Lungenabschnitten auftritt. Außerdem überwiegen in auffälliger Weise dickwandige Pneumocysten, während die in den Alveolen auftretenden Detritusmassen den Hinweis auf zerfallene, dünnwandige Pneumocysten bzw. deren Reste geben.

Da die nur mit Thyroxin behandelten Tiere keinen eindeutigen Befall mit Pneumocystis carinii aufweisen, liegt folgende Deutung für den Einfluß des Thyroxins, kombiniert mit der Cortisolmedikation, nahe: Durch den gesteigerten Bedarf an Vitaminen bei Thyroxinbehandlung (DRILL) scheint das Schilddrüsenhormon die durch die Cortisolbehandlung erheblich geschwächte Resistenz der Ratten noch weiter zu vermindern. So kommt es zu einer weiter ausgebreiteten Manifestation der latenten Rattenpneumocystose als unter Cortisol-Medikation allein.
Die Differenzierungsvorgänge im Alveolarepithel der Lunge laufen durch die langdauernden, hohen Thyroxingaben jedoch wahrscheinlich beschleunigt ab. Durch diese, im Vergleich zum Lebensalter der Ratte, wahrscheinlich größere Reife des Lungengewebes wird das Auftreten dickwandiger Pneumocysten begünstigt. Dagegen treten die labileren und wahrscheinlich weniger pathogenen dünnwandigen Pneumocysten im (unreiferen) Lungengewebe gleichaltriger, aber nur mit Cortisol behandelter Tiere viel häufiger auf.

Auch die immer wieder gefundenen auffälligen Schleimpneumonien sind vielleicht als besondere Reaktionsform eines durch den Thyroxineinfluß schon weitgehend differenzierten Lungengewebes zu deuten.

Im wesentlichen entsprechen die Befunde der i n n e r e n O r g a n e bei der Thyroxin-Cortisol-Behandlung den von WELLER und vielen anderen beschriebenen nach Cortisol-Medikation allein.

Hervorzuheben wäre die erwartete Wirkung des Thyroxins auf das endokrine System, also die Umwandlung der Schilddrüse in ihre Ruheform, sowie die deutliche Atrophie der Nebennierenrinde durch die kombinierte Thyroxin-Cortisol-Behandlung.

Deutlich spiegeln die Befunde am S k e l e t t s y s t e m die unterschiedliche Wirkung des Schilddrüsenhormons und des Nebennierenhormons wider. Bei den mit Thyroxin und Cortisol behandelten Tieren setzt sich deutlich der Einfluß des Cortisols durch in Form einer Hemmung des Knochenwachstums: weitgehende Rückbildung der Knorpelzellproliferation, irreguläre Aufschließung des Knorpels und stark verminderte Anlagerung von Knochensubstanz durch die Osteoblasten. Die nur mit Thyroxin behandelten Tiere bieten ein völlig anderes Bild. Hier findet man die Zeichen einer vorzeitigen Reifung: breite Säulenknorpelanlagen, überschießende Knochenanlagerungen, reichliche Knochenbälkchen in der Spongiosa und Verbreiterung der Compakta. Dies steht in Analogie zu den tierexperimentellen Ergebnissen von ASLING und Mitarb., BECKS und Mitarb., KONEFF und Mitarb., MARX und Mitarb., SILBERBERG und Mitarb., SIMPSON und Mitarb., SMITH und Mitarb. sowie WEISSSCHEDEL.

V. Zusammenfassung

45 Jungratten wurden mit 1) Thyroxin, 2) Thyroxin und Vitaminen, 3) Thyroxin und Cortisol-Supracillin und 4) Thyroxin, Cortisol-Supracillin und Vitaminen 50 Tage lang behandelt.

Die histologischen Lungenbefunde zeigen bei den nur mit Thyroxin behandelten Tieren keinen Befall mit Pneumocystis carinii. Bei den mit Thyroxin und Cortisol behandelten Tieren findet man einen insgesamt geringgradigeren, jedoch weiter verbreiteten Befall des Lungengewebes mit Pneumocysten als bei Cortisol-Medikation allein.

Thyroxin schafft offenbar die Bedingung für das fast selektive Auftreten dickwandiger Pneumocysten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß das Alveolarepithel, durch das Thyroxin in seinen Differenzierungsvorgängen beschleunigt, eine größere Resistenz gegen die dünnwandigen, wahrscheinlich weniger pathogenen Pneumocysten erworben hat, deren Zerfallsprodukte man nur noch als Detritus in den Alveolen findet.

Von den übrigen Organen zeigt vor allem das Skelettsystem die Zeichen der beschleunigten Differenzierung durch das Schilddrüsenhormon und eine Verzögerung des Knochenwachstums durch das Cortisol bei kombinierter Thyroxin-Cortisol-Behandlung.

VI. Literaturverzeichnis

1. Ammich, O.:
Über die nichtsyphilitische interstitielle Pneumonie des ersten Kindesalters.
Virchows Arch. 302, 539 (1938)

2. Asling, C.W., H. Becks, M.E. Simpson, H.M. Evans:
The effect of thyroxin injections on growth and epiphyseal closure of the third metacarpal bone.
Anatom. Record 104, 255 (1949)

3. Becks, H., R.D. Ray, M.E. Simpson, H.M. Evans:
Effect of thyroxin and the anterior pituitary growth hormone on enchondral ossification.
Arch.Path., Chic. 34, 334 (1942)

4. Benecke, E.:
Eigenartige Bronchiolenerkrankung im ersten Lebensjahr.
Verh.dtsch.path.Ges. 31, 402 (1939)

5. Bruns, G.:
Zur Morphologie der Pneumocystis Carinii.
Zbl.Path. 91, 168 (1954)

6. Brund, G., D. Böttger:
Ein Beitrag zur Histotopochemie der Pneumocystis Carinii.
Virchows Arch. 326, 278 (1955)

7. Chagas, C.:
Über eine neue Trypanosomiasis beim Menschen.
Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 13, 351 (1909)

8. Drill, V.A.:
Interrelations between thyroid function and vitamin metabolism.
Physiol. Reviews 23, 355 (1943)

9. Evans, H.M., E.M. Simpson, R.I. Pencharz:
Relation between the growth promoting effects of the pituitary and the thyroid hormone.
Endocrinology 25, 175 (1939)

10. Feldmann, J.C.:
Endocrine control of Lymphoid Tissue.
Anatom. Record 110, 17 (1951)

11. Goetz, O.:
Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie.
Münch. Med. Wochenschr. 34, 1411 (1959)

12. Goetz, O., L. Rentsch:
Weitere Untersuchungen zur experimentellen Rattenpneumocystose.
Z. Kinderhk. 79, 578 (1957)

13. Hanssler, H.:
Klinische Beobachtungen über die Wirkung des Cortisons auf das kindliche Skelett und auf die Calcium-Phosphorwerte des Serums.
Z. Kinderheilk. 79, 475 (1957)

14. Jírovec, O.:
Über die durch Pneumocystis carinii verursachte interstitielle Pneumonie der Säuglinge.
Mschr. Kinderhk. 102, 476 (1954)

15. Koneff, A.A., R.O. Scow, C.H. Li:
Effect of thyroxin and of pure growth hormone on the pituitary of the rat thyro-parathyroidetomized at birth.
Anatom. Record 103, 546 (1949)

16. Korpassy, B., T. Tibolde, J. Török:
Die interstitielle Pneumonie der Frühgeborenen.
Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae 5, 370 (1935)

17. Linhartová, A.:
Weitere Beiträge zur experimentellen Lungenpneumocystose.
Z.f. allg. Path. u. path. Anat. 98, 393 (1958)

18. Marx, W., M.E. Simpson, H.M. Evans:
Specifity of the Epiphyseal Cartilage Test for the Pituitary Growth Hormone.
Proc. of the Soc.f.Exp.Biol. and Med. 55, 250 (1944)

19. Nitschke, A.:
Über die interstitielle (plasmazelluläre) Pneumonie der frühgeborenen und schwächlichen Kinder.
Z. Kinderheilkd. 62, 200 (1940)

20. Opferkuch, W.:
Zur Histochemie der Pneumocystis Carinii.
Virchows Arch. path. Anat. 332, 364 (1959)

21. Pliess, G.:
Die Pneumocystis carinii und ihre Bedeutung bei der interstitiellen plasmazellulären Säuglingspneumonie.
Frankf. Z. Path. 64, 185 (1953)

22. Pliess, G.:
Interstitielle plasmazelluläre Säuglingspneumonie als Allgemeinerkrankung.
Frankf. Z. Path. 68, 565 (1957)

23. Pliess, G.:
Das mikrokulturelle Verhalten von Alveolarzellen und von Pneumocystis carinii bei der interstitiellen plasmazellulären Säuglingspneumonie.
Frankf. Z. Path. 68, 153 (1957)

24. Pliess, G., K. Seifert:
Elektronenoptische Untersuchungen bei experimenteller Pneumocystose.
Beitr. allg. Path. 120, 399 (1959)

25. Pliess, G., A. Suhr:
Histochemische Befunde an der Rattenlunge nach Cortisonmedikation.
Beitr. path. Anat. u. allg. Path. 121, 406 (1959)

26. Pliess, G., H. Trode:
Experimentelle Pneumocystose.
Frankf. Z. Path. 69, 231 (1958)

27. Ricken, D.:
Histologische Untersuchungen bei experimenteller Pneumocystis-Pneumonie.
Virchows Arch. 331, 713 (1958)

28. Schäfer, K.H., G. Pliess:
Interstitielle plasmazelluläre Säuglingspneumonie (i.Pn.) (im Druck)

29. Seifert, K.:
Elektronenmikroskopische Untersuchung von Pneumocystis carinii des Menschen.
Beitrg. path. Anat. u. allg. Path. 123, 398 (1960)

30. Seifert, K., G. Pliess:
Beitrag zum Entwicklungscyclus von Pneumocystis carinii auf vergleichend elektronenoptischer und cytochemischer Basis.
Beitrg. path. Anat. u. allg. Path. 123, 412 (1960)

31. Silberberg, M., R. Silberberg:
Changes in the skeletal tissues of mice following the administration of thyroxin.
Growth 4, 305 (1940)

32. Simpson, M.E., C.W. Asling, H.M. Evans:
Some endocrine Influences on Skeletal Growth and Differentiation.
Yale J. of Biol. and Med. 23, 1 (1950/51)

33. Smith, E.E.:
Increased Skeletal Effects in A.P. Growth-Hormone Injections by Administration of Thyroidectomized Rats.
Proc. Society for Experim. Biolog. and Medicine 30, 1252 (1932)

34. Smith, E.E., F.C. McLean:
Effect of hyperthyroidism upon growth and chemical composition of bone.
Endocrinology 23, 546 (1938)

35. Vanek, J., O. Jirovec:
Parasitäre Pneumonie. Interstitielle Plasmazellenpneumonie der Frühgeborenen, verursacht durch Pneumocystis carinii.
Zbl. Bakt., I. Orig. 158, 120 (1952)

36. Weisschedel, E.:
Der Einfluß der Schilddrüse und Hypophyse auf das Wachstum.
Langenbecks Arch.f.klin.Chir. 262, 117 (1949)

37. Weller, R.:
Zur Erzeugung von Pneumocystosen im Tierversuch.
Z. f. Kinderhk. 76, 366 (1955)

38. Weller, R.:
Weitere Untersuchungen über experimentelle Rattenpneumocystose im Hinblick auf die interstitielle Pneumonie der Frühgeborenen.
Z. f. Kinderhk. 78, 166 (1956)

39. Wessel, W., D. Ricken:
Elektronenoptische Untersuchung von Pneumocystis carinii.
Virchows Arch. 331, 545 (1958)

Nachwort

Herrn Professor Dr.med. Dr.h.c. Carl Krauspe, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Hamburg, danke ich aufrichtig für die Einräumung des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr.med. G. Pliess für die Überlassung des Themas und seine stets freundliche Hilfe und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Fräulein U. Eddelbüttel, medizinisch-technische Assistentin, danke ich für die Herstellung der mikroskopischen Präparate.

Lebenslauf

Am 10. April 1935 wurde ich in Gleiwitz/Oberschlesien geboren. Ich blieb das einzige Kind des Ingenieurs Josef Jochstädt und seiner Ehefrau Meta geb. Starke.

Von 1941 bis 1944 besuchte ich die Volksschule in Krummhübel im Riesengebirge. Nach der Ausweisung unserer Familie durch die Polen im Jahre 1947 besuchte ich von 1947 - 1950 die Mittelschule in Georgsmarienhütte bei Osnabrück. Dann wurde ich in der Maria-Wächtler-Schule in Essen eingeschult und bestand dort 1955 das neusprachliche Abitur. Von Ostern 1955 bis Ostern 1956 nahm ich an einem Kursus der höheren Handelsschule in Essen teil.

Mein vorklinisches Studium begann ich im Sommersemester 1956 an der Freien Universität in Berlin, an der ich nach dem Sommersemester 1958 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nach dem ersten klinischen Semester an der Universität Freiburg schrieb ich mich im Sommersemester 1959 in der Universität Hamburg ein. Hier bestand ich im November 1961 das ärztliche Staatsexamen.

Gesamtherstellung: **DIE REPROGRAFIE** · Karl Mayer KG.
Stuttgart N Friedrichstraße 45